DE LA

FORMULE LEUCOCYTAIRE

DANS

LES TUMEURS MALIGNES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 26 Novembre 1904

PAR

Julien ROYER

Né à Vézelise (Meurthe-et-Moselle), le 7 décembre 1877

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER
IMPRIMERIE G. FIRMIN, MONTANE ET SICARDI
Rue Ferdinand-Fabre et quai du Verdanson
1904

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻) . . . . DOYEN
TRUC . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale . . . . MM.	GRASSET (✻)
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol	GRYNFELTT.
— — ch. du cours, M. GUÉRIN.	
Thérapeutique et matière médicale. . . .	HAMELIN (✻)
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✻).
Physique médicale.	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC
Hygiène.	BERTIN-SANS

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires :

MM. JAUMES, PAULET (O. ✻), E. BERTIN-SANS (✻)

M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements. . . . . MM.	VALLOIS, agrégé libre.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	RAUZIER, agrégé libre.
Pathologie externe	DE ROUVILLE, agrégé.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE	MM. RAYMOND	MM. ARDIN-DELTEIL
MOITESSIER	VIRES	SOUBEIRAN
DE ROUVILLE	VEDEL	GUERIN
PUECH	JEANBRAU	GAGNIERE
GALAVIELLE	POUJOL	GRYNFELTT ED.

M. IZARD, *secrétaire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. FORGUE, *président.*	MM. VEDEL, *agrégé.*
BOSC, *professeur.*	JEANBRAU, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance
et de profonde affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

J. ROYER.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FORGUE

J. ROYER.

INTRODUCTION

On a beaucoup écrit et discuté sur les tumeurs malignes. Leur mode de formation, leur développement, ont donné lieu à différentes théories, qui, par cela même, ouvrent un vaste champ à l'investigation des chercheurs.

Mais il est un point qui, dans l'étude du cancer, avait été trop négligé par les chirurgiens, qui n'en avaient pas tiré tous les enseignements qu'il comporte, c'est l'étude du sang dans les tumeurs malignes, autrement dit, sa formule leucocytaire. Depuis quelques années seulement, la question de l'hémodiagnostic en chirurgie a fait des progrès considérables; mais elle est loin d'être résolue, et nous nous contenterons d'indiquer les résultats acquis et la voie à suivre. Si l'hématologie n'est pas suffisante à elle seule pour déterminer la nature exacte d'une affection, elle nous donne des notions véritablement pratiques, et d'une importance trop grande pour que nous n'en fassions pas notre profit. Et les cas ne sont pas rares où elle évite des erreurs de diagnostic *grossières*. « Je (1) ne saurais mieux faire, dit M. Tuffier, pour en dissuader, que de renvoyer à la clinique que l'un de nous a publiée, dans la *Semaine Médicale*, sur l'hémodiagnostic de l'appendicite. La

(1) Tuffier. — L'hémodiagnostic dans l'appendicite. (*Semaine médic* 1901.)

clinique avait dit : ostéosarcome du bassin, l'hématologie rectifia : collection suppurée. Et le bistouri l'affirma. »

Ainsi, la formule leucocytaire, dans un état pathologique douteux, sert à préciser le diagnostic ou tout au moins à restreindre singulièrement le champ des hypothèses. M. le professeur Forgue, avec sa compétence bien connue, a démontré dans une intéressante communication au Congrès de chirurgie, toute l'importance de l'examen du sang dans les tumeurs malignes, tant au point de vue diagnostic qu'au point de vue pronostic, et surtout au point de vue de la conception pathogénique. C'est le résultat de ses travaux que nous allons exposer dans ce bref mémoire.

Que M. le professeur Forgue nous permette de lui adresser ici l'expression de notre gratitude, pour les conseils dont il nous a aidé. Nous conserverons un souvenir ineffaçable de ses excellentes leçons.

A M. le docteur Deroye, directeur de l'Ecole de médecine de Dijon, qui fut pour nous un maître aussi bon qu'indulgent, nous adressons l'hommage de notre profond respect.

Nous ne saurions oublier d'exprimer toute notre reconnaissance à nos maîtres de la Faculté, et plus particulièrement à M. le professeur Granel, pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant notre séjour à Montpellier.

DE LA

FORMULE LEUCOCYTAIRE

DANS

LES TUMEURS MALIGNES

HISTORIQUE

En lisant les anciens ouvrages qui ont trait au cancer, on voit qu'un petit nombre de chirurgiens seulement, se sont occupés des modifications hématiques dans les tumeurs malignes, et il faut arriver jusqu'à ces dernières années pour en trouver des études approfondies. Il est vrai que la technique s'est beaucoup simplifiée, et que, par là, on a pu arriver à des résultats bien plus précis.

Le chirurgien Velpeau (1), dans la relation d'une autopsie, note l'aspect sanieux du sang, qui, dit-il, « est évidemment altéré dans sa composition », mais il s'abstient de caractériser la nature de l'altération.

Bérard admet que la présence de la matière cancéreuse dans les vaisseaux se fait par effraction .

---

(1) Velpeau. — Sur les altérations du sang dans les maladies.

Pour Bouillaud, « le cancer crée le cancer ».

Broca, soutenant la même idée, déclare que les éléments microscopiques du cancer pénètrent dans les vaisseaux au fur et à mesure que ceux-ci sont détruits par l'infection, qu'ils peuvent aussi pénétrer dans le torrent circulatoire par les lymphatiques, mais beaucoup plus lentement.

Fellin et Langenbeck, par l'inoculation de suc cancéreux, préalablement mélangé à du sang défibriné d'un jeune chien, ont obtenu chez cet animal des tumeurs malignes ; mais ils reconnaissent que le fait doit être confirmé.

Cruveilhier admet que les éléments cancéreux s'engendrent dans le sang.

Pour James Paget, la cause prédisposante du cancer se trouve également dans le sang.

Andral, dans son traité d'hématologie clinique, signale une augmentation du nombre des leucocytes dans le sang des cancéreux ; il note en outre que l'anémie cancéreuse se produit quelquefois longtemps après le début du cancer.

Sappey admet que la lésion primitive du cancer se trouve dans les globules blancs.

Nepveu, étudiant le sang dans les cas de cancer mélanique, a trouvé dans le protoplasme des leucocytes, des pigments bruns plus ou moins foncés; il signale la grande quantité de ces leucocytes.

Les travaux de Malassez et Hayem, en France, dès 1875, nous révèlent les différentes modifications et variations des éléments figurés du sang dans les maladies aiguës et chroniques. Mais leur théorie fut peu écoutée en France, et c'est après nous être revenue d'Allemagne, sous l'impulsion nouvelle donnée par Erlich et ses élèves, qu'on s'en occupa sérieusement.

Les chirurgiens américains, dans ces dernières années, ont

fait de l'examen du sang une méthode clinique couramment pratiquée (1).

Dunham, de New-York (2), voudrait que l'on fît soi-même ses examens. Il indique la variabilité et la légèreté de la leucocytose digestive, signale la possibilité de non leucocytose dans la septicémie, l'importance de la leucocytose pour le diagnostic et le pronostic des opérations.

En Allemagne, en France, de nombreux mémoires sont parus en ces dernières années, sur l'examen du sang en chirurgie.

M. le professeur Forgue a fait paraître dernièrement des travaux fort intéressants sur la question, et c'est d'après eux que nous allons étudier les modifications des divers éléments du sang dans les tumeurs malignes, et les conclusions pratiques qui peuvent en être tirées, au triple point de vue du diagnostic, du pronostic et de la conception pathogénique.

---

(1) M. Th. Tuffier. — Congrès de chirurgie, 1904.
(2) Dunham. — Annals of Surgery, 1900.

PROCÉDÉ DE RECHERCHE

NUMÉRATION DES ÉLÉMENTS FIGURÉS, DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE ET ÉQUILIBRE LEUCOCYTAIRE

On prendra toujours le sang à examiner dans une partie du corps éloignée de la tumeur, au doigt, par exemple, et on ne piquera pas deux fois au même endroit, car il pourrait y avoir alors un nombre considérable de leucocytes.

Les procédés de numération s'appliquent également aux trois sortes d'éléments figurés contenus dans le sang :

Hématies, ou globules rouges chargés d'hémoglobine;

Leucocytes, ou globules blancs;

Hématoblastes, ou plaquettes sanguines de Bizzozero.

Nous avons fait la numération des éléments cellulaires au moyen du compte-globules ou hématimètre de Malassez.

Cet appareil se compose d'une pipette effilée, portant une ampoule à sa partie supérieure, et appelée mélangeur de Potain, et de la chambre humide graduée. Pour diluer le sang, nous avons employé le liquide de Marcano, dont la formule est la suivante :

Solution de sulfate de soude à 10 p. 100....	100 c.c.
Formol du commerce, à 40 p. 100	1 c.c.

Le sang est aspiré dans la pipette jusqu'à la division inférieure, puis le sérum artificiel jusqu'à la seconde division ; il

faut alors bien agiter en tous sens, de façon à ce que le mélange soit bien brassé par la petite boule qui se trouve à l'intérieur. On dépose ensuite une goutte de liquide sur la lamelle porte-objet, on recouvre d'une petite glace plane, et on examine au microscope. On compte les globules rouges dans cinq rectangles, et par un petit calcul, on a le nombre de globules rouges par mm. c. On opère de la même façon pour les leucocytes et les plaquettes.

Le dosage de l'hémoglobine est basé sur les méthodes chromométriques et nous nous sommes servis de l'hémochromomètre de Malassez. La base de cet appareil est le poids d'hémoglobine que doivent contenir 100 cc. de sang ; le poids normal est de 12 à 15 grammes. Pour avoir la teneur d'un globule en hémoglobine, il suffit de diviser le chiffre obtenu par le nombre des globules rouges. On se rend ainsi compte si la pauvreté du sang en hémoglobine tient à une diminution des hématies ou à un appauvrissement de chaque globule. Cette constatation a une grande importance pour faire le diagnostic post-hémorragique, avec l'anémie cancéreuse.

Donc, un dosage de l'hémoglobine, une numération de globules rouges et de blancs, 5 ou 6 préparations sèches (fixées soit par l'acide chromique, à 1 p. 100, soit par le réactif dit de Nikiforoff, composé d'alcool absolu et d'éther à parties égales, et colorées par le triacide d'Erlich, ou plus simplement par l'hématéine-éosine), constituent un examen suffisant pour avoir des données nettes, et à la portée de tous.

Il y a cependant une cause d'erreur qu'il ne faut pas oublier, c'est la leucocytose physiologique. Il faudra avoir soin de pratiquer les examens en dehors de la période digestive, en sachant toutefois que cette leucocytose n'est pas très considérable.

LE GLOBULE ROUGE ET L'HÉMOGLOBINE

Les hématies furent longtemps considérées comme les éléments constitutifs et presque exclusifs du sang, aussi furent-elles tout d'abord seules l'objet de recherches. Leurs variations relativement peu nombreuses dans les états toxiques et infectieux, par conséquent le peu de sûreté de leur interrogatoire, contribua à jeter le discrédit sur l'hémodiagnostic en chirurgie. Cependant, elles jouent un rôle appréciable.

Dominici (1) considère la diapédèse des globules rouges dans les foyers inflammatoires, comme un phénomène essentiel, en raison de sa fréquence et de son intensité. Il considère aussi les poussées d'hématies nucléées comme homologues de l'hyperleucocytose.

Les recherches expérimentales de Timofeiewsky (2) ont démontré la possibilité d'obtenir des poussées de globules nucléés dans les intoxications suraiguës.

Malgré tout, ces globules rouges nucléés ne sont pas d'observation courante, et les résultats d'examens des hématies, ne donnent que des renseignements très limités en chirurgie. Mais si la recherche seule des globules rouges ne présente qu'un intérêt très médiocre, associée à celle des leucocytes,

---

(1) Archives générales de médecine, 1902.

(2) Centralblatt für allg. patholog. and path. Anat., 1895.

elle a une valeur beaucoup plus grande, et d'une réelle importance.

(Le sang normal (1) renferme par millimètre cube, 5.000.000 de globules rouges chez l'homme, et 4.500.000 chez la femme. Ces chiffres *varient* suivant certaines conditions. *L'âge* joue un rôle important ; à la naissance, il existe une véritable hyperglobulie (6-8.000.000); celle-ci persiste jusqu'au sixième jour. Jusqu'à la puberté, le sang de la femme contiendrait un peu plus de globules que le sang de l'homme; après l'établissement des règles, le rapport se modifie (Stierlin), et à la ménopause, le nombre devient égal dans l'un et l'autre sexe (Schwenge). Chez le vieillard, le chiffre des globules rouges est légèrement abaissé (Sörensen, Parisot et Jeandelise). *L'alimentation* et la boisson modifient peu l'équilibre hématique. La *menstruation* s'accompagne d'une diminution légère du nombre des hématies, qui remonte rapidement à la normale. Matzinger signale des *variations diurnes et nocturnes*, qui, pour l'hémoglobine, sont à 0,2 p. 100, en faveur des examens du sang pris pendant le jour. Les plus importantes sont les variations résultant des troubles *vaso-moteurs*. L'action passagère du *froid* augmente le nombre des hématies (Grawitz); la chaleur, le frottement de la peau, produisent un effet contraire. La *compression*, la position déclive d'un membre, peut modifier la formule sanguine.)

Il faut se méfier de toutes ces causes d'erreur, non seulement parce que l'examen d'un sang normal pourrait faire croire à un état infectieux, mais aussi parce que cet examen, fait à différents intervalles, pourrait faire croire à la variation de la formule leucocytaire, et conduire par là à une fausse interprétation.

---

(1) L'examen du sang en chirurgie. Tuffier, 1904.

Cependant, il ne faut pas s'entêter sur des chiffres, et il faut admettre que 100.000 globules rouges constituent une petite erreur. Il peut très bien arriver que le jour où l'on trouve 3.900.000 globules rouges, le malade en ait, en réalité, plus que la veille, où l'on aura compté 4.000.000. Une goutte de sang est tellement peu de chose, par rapport à la masse totale, qu'une erreur minime dans la numération de ses globules, peut amener un écart assez considérable dans l'évaluation entière. Mais une cause d'erreur contre laquelle il ne faut pas oublier de se mettre en garde, est la tendance que pourrait avoir le chirurgien, par une sorte d'auto-suggestion, à compter un plus grand nombre de globules, que ceux existant réellement dans les rectangles de l'hématimètre, quand il croit avoir affaire à une infection devant se traduire par une augmentation du nombre de globules.

Les états morbides modifient de différentes façons le nombre des globules rouges. Ainsi, quand il existe un obstacle à l'hématose, le nombre des hématies augmente, il y a *hyperglobulie* ; de même, après une *déperdition aqueuse abondante*. Des malades épuisés par une diarrhée abondante, ont un nombre de globules dépassant de beaucoup la normale ; après l'administration d'un purgatif, le nombre des globules rouges peut augmenter, en une heure, de près de 2.000.000 (Hay). Enfin, on constate souvent l'hyperglobulie au début des infections.

La diminution des hématies, ou *hypoglobulie*, est un phénomène courant dans toutes les affections. Dans l'anémie cancéreuse, l'hypoglobulie existe constamment et Silhol (1) cite le cas d'un malade atteint de néoplasme stomacal, dont le nombre des globules rouges est de 1.808.000, trente-six jours après l'opération.

---

(1) L'examen du sang en chirurgie. Thèse, 1903.

A l'examen d'une goutte de sang sec, sur lame, on voit les globules rouges réguliers, légèrement déprimés au centre, et d'une longueur de 7 à 8 μ ; dans les différents états pathologiques, il s'en présente de très volumineux, dits *globules géants*, et de minuscules, dits *globules nains ;* on peut en voir aussi de déformés, présentant les aspects les plus divers. Cette déformation, ou poïkylocytose, s'observe dans les *anémies chroniques graves*, l'anémie cancéreuse, l'anémie pernicieuse progressive, et dans les intoxications qui amènent une destruction des globules rouges.

A l'état normal, les hématies fixent exclusivement les couleurs acides, mais on peut y observer des granulations basophiles ; c'est la polychromatophilie d'Erlich. On peut aussi apercevoir des globules rouges nucléés, leur présence dans le sang de l'adulte est toujours un phénomène pathologique; il y a les *normoblastes*, de la grandeur des hématies normales, les *microblastes*, de plus petite taille, et les *mégaloblastes*, de taille beaucoup plus volumineuse. Mais on ne peut tirer de leur présence *aucune* indication diagnostique ou même pronostique.

L'hémoglobine, cette substance à laquelle est due la coloration rouge du globule, diminue d'une façon notable dans les infections. Cette diminution semble correspondre à celle du nombre des globules, la valeur globulaire est peu modifiée ; c'est comme si une certaine quantité de globules avait été supprimée, en somme, c'est un facteur sensible aux mêmes influences que le nombre des globules rouges.

Par conséquent (1), *l'étude du globule rouge sous ses dif-*

---

(1) Tuffier. — Examen du sang en chirurgie, 1904.

férentes formes (étude quantitative, qualitative, hémochromométrique), ne nous donne en résumé que des renseignements bien restreints pour le diagnostic chirurgical, et s'il fallait s'en tenir à ces données, l'hémodiagnostic n'aurait pas grand intérêt.

LE GLOBULE BLANC

L'étude des leucocytes du sang est beaucoup plus fertile en déductions pratiques pour le chirurgien; c'est la plus importante de l'hématologie, c'est elle qui, même prise isolément, nous fournit le plus de renseignements. Il faut bien remarquer avant tout qu'il y a deux sortes de leucocytoses. D'abord la leucocytose peut être *quantitative*, consister en l'augmentation en bloc de tous les globules blancs, sans modifier très sensiblement leur proportion relative. En pratique, on ne peut considérer comme pathologique qu'une leucocytose de dix à douze milles blancs environ. Les écarts au-dessous de ce chiffre, peuvent s'observer pour des raisons multiples, survenant d'un examen à l'autre.

La leucocytose peut être ensuite *qualitative*, c'est-à-dire que les divers éléments normaux : les *polynucléaires*, les *mononucléaires*, les *lymphocytes* et les *éosinophiles*, peuvent être modifiés dans leurs rapports numériques. Il importe donc de savoir différencier entre eux les diverses variétés de leucocytes, de connaître leurs réactions colorantes, leurs propriétés, le rapport numérique pour cent, dans lequel ils se trouvent les uns vis-à-vis des autres, à l'état normal et pathologique.

Les *polynucléaires* sont les éléments les plus nombreux. Ils se distinguent par leur noyau découpé, plurilobé, d'apparence plurinucléée, bien qu'en réalité il s'agisse d'un seul noyau, dont les diverses parties sont réunies par des filaments

plus ou moins apparents. Leur diamètre oscille entre 10 et 1 i μ ; il peut cependant s'abaisser dans les leucocytoses locales, rapides, et dans la leucémie. Leur forme est arrondie et régulière, leur protoplasme est rempli de fines granulations, très nombreuses, qui se colorent en rose par l'éosine, en rose violet par le triacide d'Erlich.

La leucocytose polynucléaire est de beaucoup la plus importante ; elle consiste en ce que la proportion des polynucléaires, au lieu d'être de 70 p. 100 sur la totalité des blancs, peut s'élever jusqu'à 90, 95, et 99 p. 100.

Les *mononucléaires* ont, au contraire, un protoplasme homogène, non granuleux, de 15 à 20 μ de diamètre, à noyau ovalaire, ou quelquefois légèrement étranglé, mais, fait capital, ce noyau est pâle et unique.

Les *lymphocytes* sont les plus petits des globules blancs. Leur volume est inférieur ou égal à celui d'un globule rouge. Leur noyau est au contraire proportionnellement très volumineux, et occupe leur presque totalité, ne laissant autour de lui qu'une fine bande de protoplasme. Comme celui des mononucléaires, le protoplasme des lymphocytes est dépourvu de granulations.

Quant à *l'éosinophile*, c'est à la vérité un polynucléaire, mais un polynucléaire particulier, caractérisé essentiellement par la présence, dans son protoplasme, de granulations dites éosinophiles, qui prennent d'une manière intense les couleurs acides. De forme arrondie et de diamètre un peu supérieur à celui des polynucléaires neutrophiles, il présente un noyau généralement bilobé, dont les deux masses nucléaires sont reliées par un mince filet de chromatine. Ces granulations sont mêmes visibles sans coloration, car elles sont volumineuses et très réfringentes.

Il faut connaître ces éléments, qui sont la base de la formule leucocytaire; mais à côté d'eux, nous trouverons des formes

rares, telles que les mastzellen, qui se rencontrent en quantité infime dans le sang normal (0,25, à 0,50 p. 100), et encore d'une façon inconstante. Ce sont de grandes cellules polynucléaires, à noyau contourné, peu colorable. Elles contiennent des granulations irrégulières, qui, contrairement à celles des éosinophiles, ne prennent pas les couleurs acides, mais seulement les réactifs basiques, tels que la thionine. — Basophiles également sont les plasmazellen, qu'Emile Weill a vus dans le sang des varioleux et des leucémiques, d'une façon inconstante. Ce sont des cellules ovalaires, dont le noyau a l'aspect d'un rayon de roue. — Les myélocytes, c'est-à-dire des cellules à noyau unique, fortement basophiles, ou présentant des granulations neutrophiles ou éosinophiles, et qui représentent le type primordial de leucocyte, sont rares aussi à l'état normal. On les rencontre au cours de certaines tumeurs, surtout des affections spléniques.

Le protoplasme de ces globules blancs, peut s'infiltrer de graisse, comme cela se voit au cours de la leucémie. Dans certains cas, leur protoplasme se creuse de vacuoles troubles; il devient difficile à colorer par les réactifs ; on ne distingue plus les granulations ; elles sont remplacées par une teinte uniforme de tout le protoplasme qui lui-même apparaît mal limité. Cela se voit au cours des infections un peu traînantes, ou au cours des états infectieux à leucocytose intense. Parfois les globules blancs se chargent de granulations hémoglobiques, que l'on rencontre surtout au voisinage des foyers hémorragiques.

Tels sont les principaux caractères qui nous serviront à reconnaître les globules blancs sous leurs différents aspects. Ils font comprendre toute l'importance de leur étude dans les diverses affections. Outre leurs propriétés d'adhérer aux corps solides avec lesquels ils se trouvent en contact, d'exécuter des mouvements amiboïdes, d'ingérer, d'absorber les corps étran-

gers, ils sont encore doués d'une sensibilité particulière, qui les attire vers certaines substances chimiques, en particulier les toxines microbiennes. C'est ce qu'on appelle le *chimiotaxisme*. Ils sont chargés d'entreprendre la lutte contre les poisons, et surtout les parasites, ainsi que l'ont montré les travaux de Metchnikoff sur la phagocytose. C'est au foyer même de l'infection, qu'ils sont amenés par diapédèse, pour entreprendre cette lutte, dans laquelle ils peuvent succomber ou triompher, en englobant les microbes.

Normalement, chez l'adulte, le millimètre cube de sang renferme environ 6.000 leucocytes. Un taux supérieur à 10.000 constitue l'hyperleucocytose. Au-dessous de 4.000 on dit qu'il y a hypoleucocytose ou leucémie. A l'état normal, les diverses variétés de globules blancs conservent entre eux une proportion relativement constante, à laquelle Leredde et Lœper ont donné le nom d'équilibre leucocytaire. Comme à l'état pathologique, leurs proportions respectives peuvent subir de notables modifications, il importe d'être exactement fixé sur leur rapport à l'état normal. Chez l'adulte, d'après les recherches de Jolly, de Stiénon, de Leredde et Bezançon, les polynucléaires atteignent le chiffre moyen de 64 à 65 pour 100 ; il existe, d'autre part, 30 ou 35 éléments à un seul noyau dont 30 lymphocytes ou formes intermédiaires et 4 ou 5 grands mononucléés. Les éosinophiles ne dépassent jamais le chiffre de 1 à 3. Enfin, les formes anormales ne sont jamais représentées que par des proportions infimes. Nous dirons donc qu'il y a *polynucléose* lorsqu'il y a plus de 70 pour 100 de polynucléaires neutrophiles dans le sang de l'adulte, *mononucléose* quand il y a plus de 35 pour 100 d'éléments à un seul noyau, et, enfin, *éosinophilie*, lorsque le nombre des éosinophiles dépasse 3 pour 100. Ces limites sont un peu artificielles, toutefois il est nécessaire de les admettre pour obtenir des résultats comparables.

Mais toutes les variations, soit quantitatives, soit qualitatives, des globules blancs ne doivent pas être considérées comme pathologiques. L'époque de la journée à laquelle est prise le sang, l'état de sommeil ou de veille, de digestion ou de jeûne, de repos ou de fatigue peuvent faire varier, sinon l'équilibre leucocytaire, au moins le nombre des leucocytes. Aussi, il faut poser comme règle absolue que l'on ne doit jamais se baser sur un seul examen de sang, mais en pratiquer plusieurs à intervalles assez rapprochés, en se plaçant dans les mêmes conditions. Le sang du nouveau-né renferme un nombre plus considérable de globules blancs. Hayem en compte 18.000 pendant les premiers jours. Rieder, J. Courmont et Montagard, de Costa, Schiff donnent des résultats comparables. De 1 à 12 ans, Courmont et Montagard, Besredka, Jolly, ont montré qu'il existait une véritable inversion de la formule leucocytaire : les mononucléaires étant en nombre égal aux polynucléaires, les lymphocytes sont 4 à 5 fois plus nombreux que chez l'adulte. Les leucocytes éosinophiles sont augmentés et peuvent atteindre jusqu'à 7 pour 100 entre l'âge de 5 à 10 ans. Chez le vieillard, un fait domine ; c'est, comme l'a montré encore récemment Dobrovici l'augmentation du nombre des polynucléaires, qui atteint le chiffre de 70 à 75 p. 100, ce qui avait fait dire à certains auteurs, qui considéraient à tort le polynucléaire comme un leucocyte adulte, que le sang vieillissait comme le reste de l'organisme. Il semble que le froid, par les réactions vaso-motrices auxquelles il donne lieu, diminue le nombre total des leucocytes circulant dans le sang périphérique. Au contraire, la stase, au dire de Rey et de Stiénon, entraîne des modifications inverses avec augmentation des polynucléaires. Il en est de même pendant l'agonie et aux approches de la mort. Les exercices violents, la fatigue, produisent une leucocytose polynucléaire qui, après une marche longue, peut élever le taux des leuco-

cytes à 14.000 et 22.000 (Larrabee). La menstruation, d'après Hayem, produirait une leucocytose en rapport avec l'abondance de l'hémorragie ; elle se traduit par une augmentation de 1.000 à 2.000 globules blancs, par millimètre cube. Quant à l'équilibre leucocytaire, Max Cartangen pense que les modifications sont absolument variables d'une femme à l'autre. Dans la grossesse, la leucocytose est fréquente (Moleschott, Nasse, Malassez, Halla, Cabot), surtout chez les primipares (12 à 20.000). Cette leucocytose porte principalement sur les polynucléaires : elle n'est pas perceptible avant la fin des trois premiers mois : à partir de ce moment, elle va en augmentant jusqu'à l'accouchement. Après l'accouchement, les leucocytes diminuent graduellement et arrivent à la normale, au bout de quatorze jours, pour Hibbart et White, de 2 à 10 jours pour Ronslacroix et Benoît.

La leucocytose digestive est admise actuellement par tous, mais elle n'est jamais très considérable et ne dépasse du reste pas ordinairement 15.000. Cependant, il ne faut jamais étudier l'équilibre leucocytaire, pendant la période digestive (Dunham, Cabot).

Il était nécessaire de bien connaître ces modifications physiologiques, afin d'éviter les causes d'erreurs qui pourraient en résulter, et de ne pas interpréter comme un fait pathologique, un fait banal dû aux conditions d'examen.

EXAMEN DU SANG DANS LES TUMEURS MALIGNES

L'anémie a été considérée depuis longtemps comme un des signes principaux de la cachexie cancéreuse. La diminution des globules rouges est en effet souvent précoce, toujours progressive, et peut atteindre un degré considérable. Souvent leur nombre s'abaisse au-dessous de 3 millions par millimètre cube, quelquefois, il descend au-dessous de 1.500.000. Les déformations globulaires sont en rapport avec l'anémie, toutefois la présence de globules rouges nucléés paraît plus fréquente que dans les autres anémies secondaires ; il s'agit ordinairement de normoblastes. Mais cette anémie n'est pas un signe constant, elle peut même faire défaut. A la période tardive du cancer, la concentration du sang peut augmenter, surtout dans les cancers de l'œsophage et du cardia, qui empêchent l'absorption de liquide. Il se produit alors une diminution de la masse sanguine, et il est fréquent de trouver une hyperglobulie assez marquée.

Que devient la quantité d'hémoglobine ? La réponse à cette question est faite différemment, suivant les auteurs. D'après Marcel Labbé, la quantité d'hémoglobine s'abaisse en même temps que diminue le nombre des globules ; son abaissement est sensiblement proportionnel à celui des hématies, de sorte que la valeur globulaire est à peu près normale. D'après Benoît Jeannin, élève du professeur Lépine, la valeur globulaire est diminuée dans le cancer d'une façon précoce. Mouis-

sel et Tolo confirment le fait d'une manière générale, et pensent qu'à la période finale, la diminution de l'hémoglobine serait presque aussi forte que dans les chloroses les plus graves ; Bryant partage cet avis. Dans la monographie d'Osler et Mac Croë's, sur les tumeurs malignes de l'estomac, l'examen du sang fut fait dans 59 cas. Le nombre moyen des globules rouges fut de 3.712.000, ce qui fait environ 70 p. 100 du chiffre normal, tandis que le pourcentage moyen de l'hémoglobine fut seulement de 49,9 p. 100. Silhol déclare dans sa thèse qu'il ne s'agit pas de cancer, lorsqu'il n'existe pas une diminution d'hémoglobine réduite à moins de la moitié. Il est inutile d'insister sur ce que cette formule a de trop absolu. Ce n'est que tardivement, lorsque l'état général est très atteint, que la valeur globulaire peut être très diminuée.

Le cancer s'accompagne généralement de leucocytose. Celle-ci n'est pas constante, mais fréquente et souvent précoce. Elle atteint un degré moyen (10 à 20.000 globules blancs par millimètre cube). Elle est sujette à des variations, et, contrairement à l'anémie, peut diminuer au cours de l'évolution d'une même tumeur. La majorité des hématologistes admettent actuellement qu'il s'agit d'une polynucléose. Du reste, dans certains cas, la formule leucocytaire n'est pas troublée, et même il peut exister de la mononucléose.

« M. le professeur Forgue, avec la collaboration de M. Lagriffoul, chef des travaux bactériologiques du laboratoire des cliniques, a examiné le sang d'une série de malades de son service, en se bornant aux cas typiques et aux questions essentielles que nous venons d'envisager. Les recherches portent sur 32 malades, à savoir : 5 cancers de l'estomac, 3 cancers du foie, 4 du rein, 4 de l'utérus, 3 de l'ovaire, 4 du sein, 2 de la lèvre, 1 du larynx, 2 mélanosarcomes, 3 ostéosarcomes, toutes affections dont le diagnostic a été vérifié par l'examen anatomo-pathologique.

» Dans ces conditions, nous avons constaté, dit-il, 13 fois sur 32 de l'hyperleucocytose, 13 fois un nombre de globules blancs égal à la normale, 6 fois enfin de l'hypoleucocytose

— En ce qui concerne le pourcentage des diverses variétés de leucocytes, 22 fois, c'est-à-dire dans près de 70 p. 100 des cas, nous avons constaté de la polynucléose, avec une moyenne de 80 à 82 p. 100, le pourcentage le plus élevé ayant été de 94 p. 100, observé dans un cas de cancer de l'ovaire. Fait intéressant, cette prépondérance anormale des polynucléaires, nous l'avons observée non seulement dans les cas à hyperleucocytose, mais même dans les cas à leucocytose normale. — Nous n'avons pas observé la phase de mononucléose, bien que nous ayons pu observer deux cas de cancer du sein, jusqu'à leur phase de début. — En ce qui concerne les éosinophiles, 20 fois nous avons trouvé un chiffre normal, 4 fois seulement un chiffre supérieur à la normale. Sans doute, il faut pour apprécier exactement la signification de cette hyperleucocytose, considérer d'abord que la normale peut évoluer entre des chiffres assez distants, que seules les leucocytoses au-dessus de 10 à 12.000 blancs doivent entrer en ligne de compte, et que le problème se trouve encore compliqué par l'hyperleucocytose qu'apportent les infections microbiennes surajoutées. Il n'en est pas moins vrai que, dans une proportion notable de cas, près de 40 p. 100 des cas, le cancer s'accompagne d'hyperleucocytose. Nous avons en particulier vérifié l'assertion de Melian, déclarant que le sarcome ne détermine pas une leucocytose aussi marquée ; un ostéosarcome de la cuisse ne nous a donné que 3.200 globules blancs ; un mélanosarcome du maxillaire supérieur 2.600 seulement ; un ostéosarcome de la cuisse, 7.600 ; dans un cas d'ostéosarcome du pied, nous avons trouvé 10.400 blancs, mais il y avait complication d'infection et hyperleucocytose inflammatoire. Trois fois nous avons confirmé l'exactitude des assertions de Silhol

et Hartmann, touchant la leucocytose, marquée dans le cas de cancer de l'estomac ; mais deux fois nous n'avons trouvé qu'un chiffre normal de globules blancs dans des cancers avérés et avancés. Un problème nous avait intéressés au point de vue du diagnostic ; celui de ces carcinoses péritonéales, avec ascite, d'origine ovarienne, difficiles à différencier de certaines tuberculoses caséeuses du péritoine ; or, ici, l'examen du sang ne nous a apporté aucune lumière ; les trois cas n'ont montré qu'un chiffre normal de leucocytes ; mais chez l'un où nous ne comptions que 6.000 blancs, les polynucléaires prévalaient avec une proportion de 94 p. cent.

» Mêmes incertitudes sur les rapports de la réaction leucocytaire avec *l'infection ganglionnaire*. Sans doute, nous avons trouvé un gros chiffre de leucocytes dans certains cancers avancés, en particulier dans un cancer de l'utérus à infection ganglionnaire distante : mais l'infection au niveau du champignon ulcéreux y pouvait contribuer autant que le cancer lui-même. Nous avons opéré deux énormes cancers du rein, étant accompagnés de masses ganglionnaires au niveau du hile : l'un ne présentait que 5.200 globules blancs, l'autre 8.400. Nous avons comparé des cancers du sein au début avec un cancer inopérable, ulcéré, mais pansé antiseptiquement et non infecté : ce dernier ne comptait que 8.000 globules blancs. Enfin, un épithélioma mélanique de la verge, non ulcéré, aseptique, ne présentait que 4.400 globules blancs, bien que le porteur offrît dans les régions inguinales et dans la fosse iliaque droite des adénopathies tellement étendues que toute opération radicale fût considérée comme irréalisable. »

La leucocytose cancéreuse ne paraît pas spéciale à telle ou telle variété de tumeur maligne ; toutefois, parmi les épithéliomas, les squirrhes à évolution torpide paraissent provoquer une leucocyte moindre, tandis que les tumeurs très proliférantes à marche rapide s'accompagnent le plus souvent de leucocy-

tose moyenne et de polynucléose évidente. Donati accorde plus d'importance au siège de la tumeur qu'à sa nature pour la détermination de la leucocytose. Ainsi l'épithélioma de la peau s'accompagnerait de peu de modifications sanguines, tandis que les cancers d'organes profonds détermineraient des modifications hématiques considérables. Ce fait est vrai en général, mais il tient sans doute à ce que les cancers et ceux de la peau en particulier, s'accompagnent de peu de modifications de l'état général, car la leucocytose paraît être due, surtout dans les tumeurs malignes, à l'intoxication cancéreuse.

Toutefois, si les modifications sanguines que nous venons de passer en revue, n'ont à l'état isolé qu'une valeur très restreinte, leur association au contraire peut fournir des renseignements d'une grande importance. Ainsi, par exemple, si l'on hésite entre le diagnostic de suppuration et celui de cancer, comme il peut arriver dans les suppurations profondes, l'hémodiagnostic peut trancher la difficulté.

« Au point de vue du *diagnostic*, dit M. le professeur Forgue, l'intérêt pratique résiderait surtout dans la différenciation, grâce à la formule hématologique (si cette formule était spécifique) de ces cas obscurs de chirurgie abdominale où la nature de l'affection demeure incertaine jusqu'à la laparotomie exploratrice, et même, après elle, jusqu'à la détermination anatomo-pathologique : cancer ou tuberculose ? problème souvent posé, ou parfois syphilis ? ou exceptionnellement actinomycose ? Telles, les tumeurs du cœcum ; certaines tumeurs de l'anse sigmoïde : certaines ascites, avec masses solides irrégulières, où le tableau est commun à la carcinose et à la tuberculose. Tels quelques cas de reins gros et saignants : certains faits (nous avons quatre fois été mis en face de cette éventualité) de foies cancéreux se présentant sous l'aspect de tumeur assez circonscrite au niveau d'un lobe, quelquefois assez ramollie pour donner l'illusion d'un kyste

hydatique ou d'un foyer de périhépatite tuberculeuse. Tels ces rétrécissements calleux du pylore dont la nature cicatricielle ou cancéreuse reste en suspens.

» Au point de vue pronostic, on pouvait *théoriquement* espérer de la formule leucocytaire quelques renseignements sur la phase d'extension de l'infection néoplasique, sur le degré d'envahissement du système lymphatique, sur la pénétration dans le sang d'éléments atypiques, surtout de leucocytes anormaux en forme et en nombre, comme application pratique, sur les risques de la généralisation cancéreuse. L'étude analytique de la leucocytose dans les leucémies nous a conduit déjà à différencier certaines formes cliniques, inégales d'évolution et de pronostic. Par analogie, on pouvait croire que la détermination, non pas simplement de l'hyperleucocytose *globale*, comme l'avait fait Alexandre, mais de la leucocytose *qualitative*, nous fournirait quelques lumières sur l'état et le degré de l'infection lymphatique dans le cancer. Par exemple, étant donné que les mononucléaires apparaissent abondamment quand un organe lymphoïde est atteint, il était à présumer que l'intensité de la mononucléose pourrait donner la mesure approximative de l'invasion ganglionnaire.

» Enfin, au point de vue de la pathogénie du cancer, on peut concevoir qu'une étude minutieuse de la réaction leucocytaire apporte sur ce point des éclaircissements, en établissant si le cancer doit prendre rang parmi les infections microbiennes à polynucléose, ou s'il se rapproche plutôt des infections à protozoaires où prévaut la mononucléose.

» Au point de vue de la *nature même de l'agent inconnu qui détermine les formations néoplasiques*, la fréquence de la réaction leucocytaire, avec *prépondérance des polynucléaires*, pourrait être apportée comme argument en faveur de l'hypothèse qui considère le cancer comme une infection de nature microbienne. Dans le cancer des lèvres qui, cliniquement, sus-

cite si nettement la comparaison avec l'évolution d'une maladie infectieuse, succédant à une inoculation locale, nous avons trouvé une polynucléose forte : 86 p. 100, 83 p. 100, mais ce sont des lésions ouvertes, exposées à des infections banales, et cette réaction polynucléaire perd sa signification. »

CONCLUSION

« En résumé, quand on passe au crible d'une sévère critique ces observations, on voit que l'examen du sang chez les cancéreux n'a jusqu'à présent apporté que des résultats négatifs ou sans utilisation clinique. Ce n'est point à dire qu'il faille abandonner ces recherches ; mais il faut désormais circonscrire et préciser leur programme : concentrer cette étude sur les cas cliniques où le diagnostic de nature peut trouver, dans ces déterminations hématologiques, un document de plus ; n'en point attendre un signe décisif, mais simplement une indication complémentaire, tirant sa valeur de sa concordance avec l'ensemble des autres signes cliniques ; et, pour comparer avec précision, commencer par fixer exactement les termes de comparaison ; car, si nous avons encore à étudier le sang des cancéreux, nous sommes loin de possèder la formule hématologique des tuberculoses, des syphilis, des actinomycoses chirurgicales. »

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Loeper. — Les globules blancs dans quelques intoxications. Société de Biologie, 1901.

Alexandre. — De la leucocytose dans les cancers. Thèse de Paris, 1887.

Andral, Gavaret et Delafond. — Recherches sur la composition du sang. Paris, 1844.

Bastogi. — Carcinomi gastro-epatici ed iperleucocytosi. Rivista critica di clinica medica, 1903.

Bloch. — Beiträge zur Hämatologie, Zeit. f. klin. Med., Bd. 43 p. 420.

Brown. — Eosinophiles. Medic. News, 1893.

Courmond et Montagard. — Les leucocytes. Technique. Œuvre médico-chirurg., n° 31, Paris, 1902.

Dabrovici. — Les leucocytes du sang chez les vieillards. Société de Biologie, 1904.

Da Costa. — Clinical hematology. Londres, 1902.

Dominici. — Considérations sur la réaction normoblastique. Archives générales de médecine, 1898.

Dunham. — The leucocyte count in Surgery. Annals of Surgery, juin 1900.

Hayem. — Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris, 1899, Masson.

Jaboulay. — Lipomatose avec leucocytose. Bull. de la Soc. de méd. de Lyon, 1902.

Jolly. — Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. Archives de médec. expérimentale, 1898.

Kuhn. — Zür diagn. Bedeut. d. leucocyt. etc. Münchener med Wochenschrift, 1902.

Labbé et Bezançon. — Leucocytose et immunité. Presse méd., 1903.

Leredde et Loeper. — L'équilibre leucocytaire. Presse méd., 1899.

Lombard. — Contribution à l'étude physiologique du leucocyte. Thèse de Paris, 1901.

Mouisset. — Etude sur le carcinome de l'estomac. Revue de médecine, 1891.

Rouslacroix et Benoit. — Formule leucocytaire dans l'accouchement et les suites de couches. Société de Biologie, mars 1903.

Silhol. — L'examen du sang en chirurgie. Thèse 1903.

Tuffier. — L'hémodiagnostic en chirurgie. Congrès français de chirurgie, 1901.

— Valeur séméiologique de l'examen du sang en chirurgie. Congrès français de chirurgie, 1904

Vaquez et Laubry. — L'hémodiagnostic en chirurgie. Presse médicale, 1903.

Weil et Clerc. — La leucocytose, 1 vol. Collect. Hutinel.

Winternitz. — Centralblatt f. innere med., 1893.

Wright. — Nouvelles méthodes d'examen du sang. Lancet, 1904.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 18 novembre 1904.
Le Doyen,
MAIRET.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 18 novembre 1904.
Le Recteur,
A. BENOIST.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
